

Thesis

WÜRZBURG

1967

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

ÜBER DEN RESPIRATORISCHEN GASSTOFFWECHSEL
BEI EXPERIMENTELLER RACHITIS DER RATTE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Christoph Biermann
aus Bielefeld

Würzburg 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
360 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0128

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

ÜBER DEN RESPIRATORISCHEN GASSTOFFWECHSEL
BEI EXPERIMENTELLER RACHITIS DER RATTE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Christoph Biermann
aus Bielefeld

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. J. Ströder

Tag der Promotion: ~~10. 8. 67~~
13. 7. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
A. Veränderungen des Stoffwechsels bei der Rachitis	1
B. Gasstoffwechsel und Rachitis	3
II. Experimentelle Bedingungen	9
A. Ratten	9
B. Gasstoffwechselbestimmung	11
1. Diaferometer	11
2. Berechnung	13
3. Respirationszylinder	15
C. Grundumsatz	15
D. Temperaturen	17
E. Narkose	18
III. Ergebnisse	19
A. Versuch 1	19
B. Versuch 2	23
IV. Diskussion	28
A. Gasstoffwechsel bei experimenteller Rachitis der Ratte	28
1. Betrachtungen zur Methodik	28
a) Motilität	28
b) Temperaturen	29
c) Tiermaterial	33
2. Vitamin D und Gasstoffwechsel	39
3. Nebenschilddrüse und Gasstoffwechsel	40
4. Ausblick	40
B. Bezug auf die Vitamin D-Mangel-Rachitis des Menschen	42
V. Zusammenfassung	43
VI. Literatur	44

I. EINLEITUNG

A. VERÄNDERUNGEN DES STOFFWECHSELS BEI DER RACHITIS

Abgesehen von den Veränderungen der normalen Funktionen bzw. Strukturen in Knochen, Darm und auch Nieren kommen Störungen des Gesamtorganismus, insbesondere des Stoffwechsels, bei der Rachitis in folgenden Befunden zum Ausdruck:

1. Die Erniedrigung des Phosphat im Serum (1).
2. Metabolische Azidose (2)(12).
3. Nach Fettzulagen steigt der Ammoniakkoeffizient im Urin rachitischer Kinder viel intensiver an als bei gesunden Kindern (3). Bei Ersatz der üblichen Nahrung durch isodynamie, fettreiche Kost ist die Ketonkörperausscheidung im Urin rachitischer Kinder höher als die gesunder Kinder (4).
4. Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum (5), allerdings nicht bei der experimentellen Rachitis der Ratte (6).
5. Die Erniedrigung des Zitrat im Blut (7).
6. Erniedrigung des "7-Minutenphosphat" und des 2,3-Diphosphoglyzerat in Erythrocyten (8).
7. Erniedrigung des ATP-Gehaltes in Erythrocyten, Leber, Niere und Muskeln rachitischer Ratten (9).
8. In vitro Hemmung der Glykolyse in Erythrocyten rachitischer Kinder und Ratten (10).
9. Die Erhöhung des Quotienten reduzierte/oxydierte Verbindung der Substratpaare Glyzerin-1-Phosphat / Dihydroxyazetonphosphat, Laktat / Pyruvat in der Leber rachitischer Ratten (11).

10. Anzeichen einer Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer (11).
11. Hemmung der Vitamin B₁-Phosphorylierung (13).
12. Erniedrigung der Colaminphosphatbildung in der Leber (9).
13. Die verlängerte Chronaxie peripherer Nerven von rachitischen Ratten (14).
14. Bekannt sind eine Infektanfälligkeit (15), eine mögliche Gedeihstörung (15) und die Myopathia Rachitica (16)(17).

Offensichtlich ist also bei der Rachitis der Stoffwechsel in mancher Hinsicht verändert. Einige Gesichtspunkte legen nun nahe, auch nach einem möglichen Einfluß der Rachitis auf den Energieumsatz zu suchen:

1. Manche Vitamine scheinen als Bestandteile von Enzymkomplexen (z.B. als Coenzym), speziell oxydativer Reaktionen, im Organismus zu wirken. Anhand des Vitamin D-Mangelzustandes Rachitis könnte Vitamin D auf die Möglichkeit einer solchen Funktion geprüft werden.
2. Wenn die Geschwindigkeit phosphatabhängiger, oxydativer Reaktionen auch von der Phosphatkonzentration gesteuert wird, könnte bei der Rachitis der Sauerstoffverbrauch vermindert sein. Die Phosphatkonzentration ist bei der Rachitis wohl nicht nur im Serum, sondern auch in den Zellen mancher Organe erniedrigt (32).
3. Das Vitamin D könnte seine Wirkung unter Beteiligung endokriner Drüsen ausüben. Die Beziehung des Grundumsatzes zur Schilddrüsenfunktion bietet den Grundumsatz an als ein Kriterium, ob etwa die Schilddrüse beim Vitamin D-Mangelzustand Rachitis einen veränderten Funktionszustand aufweist ^{x)}

^{x)} W. GRAB (18) zitiert nach A. M. REED, J. E. STECK: Vitamin D, 1939 (Chicago), O. SHIROTA: Fol. Endocrin. Jap. 13, 46, 1937/38, demzufolge das Vitamin D den Grundumsatz steigern könne mittels verstärkter Aktivität des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). In der japanischen Originalmitteilung fand sich jedoch kein derartiges Ergebnis.

B. GASSTOFFWECHSEL UND RACHITIS

H. SEEL (19) untersucht den respiratorischen Gaswechsel von jungen Ratten, bevor sie rachitogene Diät erhalten und 17-20 Tage, nachdem sie auf die rachitogene McCollum-Diät No. 3143 gesetzt sind. Zwei der rachitischen Ratten bekommen dann Vitamin D. Aus den Angaben H. SEELs in ml O₂ pro Stunde und Ratte berechne ich der Vergleichbarkeit halber die Mittelwerte der zusammengehörigen Tiergruppen in ml O₂ pro Minute und m² Körperoberfläche (Tabelle 1).

	n	g	ml O ₂ /Min/m ²	s	s _{-x}	p
vor R-Diät	10	47,1	206,3	13,36	4,23	0,001
	2	56,0	189,6			
nach 17-20 d R-Diät	9	59,0	174,1	11,20	3,73	
	2	72,5	168,3			
nach 10 d Vit. D	2	76,5	196,3			

Tabelle 1:

Sauerstoffverbrauch von Ratten vor, während und nach Rachitis, aus H. SEEL (19) berechnet.

Erklärung der verwendeten Abkürzungen:

R = Rachitis, d = Tag(e); n = Anzahl, g = mittleres Körpergewicht in Gramm, ml O₂/Min/m² = Mittelwert des Sauerstoffverbrauches pro Minute und pro Quadratmeter Körperoberfläche, s = Standardabweichung, s_x = Standardabweichung des Mittelwertes, p = Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese.

In der Tabelle 1 sind die 2 Ratten für sich aufgeführt, welche nach Eintritt der Rachitis Vitamin D erhalten und deren Gasstoffwechsel dann noch ein drittes Mal bestimmt wird.

Die Differenz im Sauerstoffverbrauch der beiden Gruppen, für welche der t-Test angestellt wird, beträgt $32,2 \text{ ml O}_2/\text{Min}/\text{m}^2$ und scheint statistisch signifikant zu sein. SEEL folgte, rachitische Ratten hätten einen erniedrigten Gasstoffwechsel, der unter Vitamin D zur Norm zurückkehre. Vitamin D fördere die oxydativen Stoffwechselreaktionen. Schon 1928 hatte SEEL Gasstoffwechselversuche an rachitischen Ratten gemacht (20) und sah einen verminderten Sauerstoffverbrauch. Jedoch waren die Tiere damals Vitamin D- und A-frei ernährt, erkrankten dementsprechend auch an Xerophthalmie. Daher werden diese Versuche hier besser nicht in Betracht gezogen.

E. LANDELIUS, G. LJUNGQUIST (21) vergleichen den Sauerstoffverbrauch von Ratten auf normalem Futter ^{x)} und Ratten auf rachitogener McCollum No. 3143 Diät. Ein Teil der letzteren erhält nach Entwicklung der Rachitis Vitamin D. Anhand der Sauerstoffwerte der Autoren in $\text{ml O}_2/\text{Min}/\text{m}^2$ pro Ratte sind die statistischen Angaben der Tabelle 2 berechnet.

Diät- woche	Gruppe	n	g	$\text{ml O}_2/\text{Min}/\text{m}^2$	s	$s_{\bar{x}}$	p
4.	R ₁	4	108,0	195,3	9,22	4,61	0,025-0,02
5.	R ₁	4	122,5	184,8	9,64	4,82	0,001-0,005
4.	R ₂	4	100,0	193,0	13,56	6,78	0,025-0,05
5.	R ₂	4	106,3	175,0	22,89	11,45	
4.	N	4	134,3	216,8	11,09	5,54	

Tabelle 2:

Sauerstoffverbrauch rachitischer und nicht rachitischer Ratten, nach den Angaben von E. LANDELIUS, G. LJUNGQUIST (21) statistisch ausgewertet. Erklärungen im Text.

x) Übliche Laboratoriumskost, welche allen Erfordernissen einer ausreichenden Ernährung entspricht.

Es werden dabei folgende Werte herangezogen: Der O_2 -Verbrauch in der 4. und 5. Diätwoche von einer rachitischen Tiergruppe (R_1), von einer zweiten rachitischen Tiergruppe (R_2), welche später Vitamin D erhält, und von einer Tiergruppe (N), welche bei normalem Futter gesund ist. Die Werte für p verstehen sich jeweils in bezug auf die Normalfutter-Tiergruppe (N).

Aus dem Verlauf des Gasstoffwechsels bei E. LANDELIUS et al. (21) ist zu entnehmen, daß der O_2 -Verbrauch der rachitischen Ratten etwa seit der 4. Diätwoche zunehmend bis auf mehr als 20 % unter den O_2 -Verbrauch der gesunden Tiere sinkt. Diejenigen rachitischen Ratten, welche ab der 6. Diätwoche Vitamin D erhalten, steigern ihren Gasstoffwechsel innerhalb von 2 Wochen auf den Wert der gesunden Kontrollen. Das Ergebnis ihrer Versuche werteten die Autoren und später R. GOTHLIN (22) im Sinne der Thesen H. SEELS.

R. NICOLAYSEN (23) ermittelt bei rachitischen Ratten, welche 3 Wochen rachitogene Steenbock-Black-Diät No. 2965 erhalten, die Kohlendioxydabgabe in Wachzustand und in Pernokton-Narkose. Die folgenden 14 Tage stehen die Tiere unter Vitamin D. Dann findet die zweite Messung statt. In Narkose unterscheiden sich die CO_2 -Werte von rachitischen (=R-) und gesunden Ratten nicht. Im Wachzustand nimmt nur diejenige CO_2 -Abgabe der gesunden Ratten zu, welche sich in der ersten der drei, je 30 Minuten dauernden, unmittelbar aufeinanderfolgenden Meßperioden einer Bestimmung ergibt. Der Autor interpretiert, die ersten beiden Perioden seien stark von der Motilität der Ratten beeinflußt, und die Motilität der rachitischen Tiere sei wegen ihrer Krankheit reduziert. Die ausschlaggebende, nämlich Ruhemessung, sei die dritte Meßperiode, während der die Kohlendioxydabgabe der verglichenen Gruppen gleich ist. E. LANDELIUS et al. (21) hätten die verschiedene Motilität der Ratten nicht berücksichtigt. Darauf beruhe ihr als fehlerhaft anzusehendes Ergebnis. H. SEEL (19) habe bei seinen 2 Ratten, die Vitamin D erhielten, den Sauerstoffver-

brauch nicht auf die Körperoberfläche bezogen. Daher habe auch dieser Autor ein falsches Ergebnis erhalten ^{x)}.

Nach R. NICOLAYSENS Werten (23) in ml CO₂/Min/m² pro Ratte sind folgende statistischen Angaben in Tabelle 3 berechnet. Für die Versuche ohne Narkose ist jeweils die CO₂-Abgabe in der ersten und dritten der unmittelbar aufeinanderfolgenden Meßperioden (= Mp.) aufgeführt.

	n	g	ml CO ₂ /Min/m ²		s	s _x	p
a) <u>ohne Narkose</u>							
Nach 3 Wo. R-Diät	7	65,3	1. Mp. 152,7 3. Mp. 136,4		10,39 10,44	3,93 3,95	0,10-0,05 0,40-0,30
Nach 2 Wo. Vitamin D	7	70,3	1. Mp. 170,6 3. Mp. 131,4		21,85 10,61	8,28 4,01	
b) <u>mit Narkose</u>							
Nach 3 Wo. R-Diät	9	69,0		76,4	4,80	1,60	
Nach 2 Wo. Vitamin D	10	77,9		75,0	5,44	1,72	0,60-0,50

Tabelle 3:

Gasstoffwechsel während und nach Rachitis. Statistische Auswertung der Angaben von R. NICOLAYSEN (23).

^{x)} Der Bezug von H. SEELs Werten auf m² in Tab. 1, Seite 3, ergibt jedoch nach wie vor eine Gasstoffwechseldifferenz.

Bei dieser Sachlage geben die Ergebnisse neuerer Stoffwechseluntersuchungen bei Rachitis (ATP-Verminderungen, veränderte Zwischenstoffkonzentrationen des Kohlehydratabbaues u. a.) der Vorstellung neue Nahrung, unter Voraussetzung einer Steuerung der Geschwindigkeit oxydativer Stoffwechselreaktionen durch Phosphat könne der Sauerstoffverbrauch bei Rachitis verändert sein. P. GYÖRGY (26) und E. FREUDENBERG (27) sprechen von "Stoffwechselträgheit" bei Rachitis infolge Phosphatmangel. Auch eine Azidose kann nach Meinung von E. FUHRY (28) den Gasstoffwechsel verändern.

Aus den bisher zitierten Arbeiten kann unseres Erachtens nicht mit ausreichender Sicherheit entschieden werden, wie sich der Grundumsatz (= GU) rachitischer Ratten gegenüber dem normaler Ratten verhält. Besonders die methodischen Unsicherheitsfaktoren der vorliegenden zitierten Arbeiten lassen eine genauere Aussage nicht zu. So finden die Gasstoffwechselbestimmungen der drei oben genannten Arbeiten nicht in der "thermoneutralen Zone" statt. Der Gasstoffwechsel wird für 30 Minuten bzw. 1 Stunde bestimmt, so daß die zweifellos nur kurzzeitig auftretenden Minimalumsätze der Bestimmung nicht zugänglich sein dürften. R. NICOLAYSEN (23) untersucht nur die CO_2 -Abgabe, E. LANDELIUS et al. (21) nur den O_2 -Verbrauch. H. SEEL (19) sieht zwar keine Abweichung des respiratorischen Quotienten (= RQ) seiner rachitischen Ratten von der Norm, aber F. M. BALDWIN et al. (24) ^{x)} berichten einen erniedrigten RQ von rachitischen Küken. Nicht zuletzt ist die Beschaffenheit und Behandlung der gesunden, normalen Ratten, welche als Kontrollen dienen, von Wichtigkeit. Auch wegen dieses Punktes scheinen uns die drei zitierten Arbeiten von H. SEEL (19), E. LANDELIUS et al. (21) und R. NICOLAYSEN (23) einer Nachprüfung bedürftig.

^{x)} A. NITSCHKE et al. (25), A. GARBE (11) und andere Autoren schreiben dieser Arbeit das Ergebnis einer GU-Erniedrigung bei Rachitis zu. BALDWIN et al. berichten jedoch nur die RQ.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb der Versuch unternommen, den Grundumsatz rachitischer Ratten erneut zu untersuchen mit dem Bestreben, methodische Unsicherheitsfaktoren soweit als möglich einzuschränken. Als Kontrollen werden, anders als in den bisherigen Arbeiten über dieses Thema, nicht rachitische Ratten auf rachitogener Diät unter Vitamin D-Schutz verwendet. Wegen der prinzipiellen Schwierigkeiten, den wirklichen Grundumsatz zu messen, soll auch der Narkoseumsatz als weiterer Anhaltspunkt für die Gasstoffwechselverhältnisse bei Rachitis herangezogen werden.

II. EXPERIMENTELLE BEDINGUNGEN

A. RATTEN

Die Versuche werden an jungen Wistar BD 2-Ratten ^{x)} ausgeführt, die von Vitamin D-arm ernährten Eltern stammen. Rachitische und nicht rachitische Tiere eines Versuches sind altersgleich ± 2 Tage. Die Tiergruppen enthalten gemischt männliche und weibliche Ratten. Tabelle 4 gibt über die genaue Geschlechtsverteilung Auskunft ^{xx)}.

Versuch Nr.	Tiergruppe	Geschlecht	
		♂	♀
1	Rachitis	5	5
	Kontrollen	4	6
2a	Rachitis	5	5
	Kontrollen	2	8
2b	Rachitis	2	3
	Kontrollen	1	4

Tabelle 4 :

Aufteilung der Tiergruppen nach dem Geschlecht in Versuch
1 und 2.

^{x)} Für die freundliche Überlassung der Ratten danken wir dem Forschungs- und Untersuchungsinstitut für Milchvitaminierung in Frankfurt am Main.

^{xx)} Von geschlechtsreifen, erwachsenen Ratten wird in der Literatur für weibliche Tiere ein niedrigerer Grundumsatz als für männliche berichtet. Bei jungen, noch nicht geschlechtsreifen Ratten des in den vorliegenden Versuchen verwendeten Alters (6-9 Wochen) findet sich in der Literatur praktisch noch keine Abhängigkeit des Grundumsatzes vom Geschlecht (49)(45)(56)(57).

Die Ratten werden im Alter von 3 Wochen entwöhnt und dann mit Karotten und der rachitogenen McCollum-Diät No. 3143 (29) ernährt. Diese Diät wird bereitet mit: 33 % Maisschrot, 33 % Weizenschrot, 15 % Weizenkleber, 15 % Gelatine, 3 % Kalziumkarbonat und 1 % Kochsalz, auf ein Liter Wasser 410 Gramm des Gemisches. Das Kalzium-Phosphor-Verhältnis der Diät beträgt etwa 4 : 1.

Die Futtermengen sind konstant, um möglichst gleiches Wachstum bei allen Ratten zu erzielen. Jede Ratte erhält abends 40-45 Gramm McCollum Diät und 6-8 Gramm Karotten. Von einer Bestimmung der Freßmengen wird abgesehen. Die Ratten verzehren die ganze tägliche Futtermenge in den meisten Fällen.

Ein Teil der Ratten bekommt zusätzlich zu dieser Ernährung Vitamin D₃, in Versuch 1 10 I. E. pro Tag und Ratte, in Versuch 2 20 I. E. pro Tag und Ratte. Das Vitamin D₃ ist in Olivenöl gelöst. Den rachitischen Ratten (= R-Ratten) des Versuchs 2 wird das gleiche Ölvolumen wie der entsprechenden vitaminisierten Gruppe gegeben. Dazu dient Olivenöl, 2 Stunden auf 200°C erhitzt, so daß eventuelle Spuren von Vitamin D unwirksam gemacht sind. Mögliche anderweitige Veränderungen des Öles infolge der Erhitzung sind dabei in Kauf genommen. Das Vitamin D bzw. Öl wird täglich während der Fütterung mit Pipette (Versuch 1) oder mit Schlundsonde und aufgesetzter Spritze (Versuch 2) gegeben. Nach H. BEKEMEIER (30) bringen beide Verfahren dieselben Ergebnisse.

In etwa drei Wochen entwickeln die Ratten mit McCollum-Diät ohne zusätzliche Gabe von Vitamin D eine Rachitis (= R-Ratten), während die zusätzliche Gabe von Vitamin D bei den anderen Tieren, welche als Kontrollen (= K-Ratten) eingesetzt werden, die Rachitis verhindert. Durch Röntgenaufnahmen des kranialen Tibia-Epiphysenspaltes stellt man vor und nach den Gasstoffwechselbestimmungen den Rachitisgrad nach H. BEKEMEIER (30) fest. Die Skala reicht von 0 (= stärkste Rachitis) bis 10 (= beginnende Ossifizierung des Epiphysenspaltes). Ratten mit der Bewertung 0-3 werden als rachitische Gruppe eingesetzt. Ratten mit der Bewertung 7-10 als nicht rachitische Kontrollgruppe.

Vor unmittelbarer Sonnenbestrahlung geschützt leben die Ratten seit der Entwöhnung einzeln in gleichen, zylinderförmigen Batteriegläsern (Außenmaße: 210 mm hoch, 170 mm Durchmesser) auf Torfmull, der nach jeweils fünf Tagen erneuert wird. Temperatur und Feuchtigkeit der Luft sind in dem Laborraum, wo die Batteriegläser stehen, fortlaufend registriert und konstant. Die relative Luftfeuchte liegt bei 65 %, die Raumtemperatur beträgt $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Täglich werden die Ratten morgens gewogen.

Bei einigen Ratten werden Kalzium und Phosphat im Serum bestimmt, Kalzium mit dem Flammenphotometer, Phosphat mit einer Modifikation nach Fiske und Subarrow. Das Blut wird in Äthernarkose durch Herzpunktion bei geöffnetem Thorax entnommen, nachdem die Gasstoffwechselversuche abgeschlossen sind.

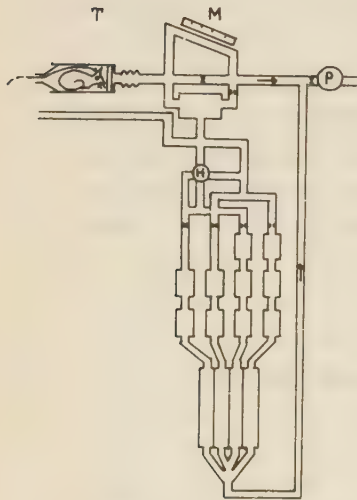
B. GASSTOFFWECHSELBESTIMMUNG

1. Diaferometer

Die Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxydabgabe der Ratten werden mit einem Diaferometer nach NOYONS ^{x)} verfolgt. Der Apparat arbeitet im "offenen System" und mißt Änderungen der Konzentration eines Gases in einem Gasgemisch aufgrund der Änderung der Wärmeleitfähigkeit. Die entsprechende Düse ist so eingestellt, daß die Pumpe pro Minute 0,81 Liter ansaugt. Die Galvanometer werden jede Minute abgelesen, die Ausschläge auf Millimeterpapier eingetragen. Durchschnittlich beträgt die Meßdauer 30 Minuten. Bei Änderung der Gaskonzentrationen beginnen die Galvanometer nach 30-40 Sekunden Latenz

^{x)} Hersteller Kipp & Zonen, Delft. Für die freundliche Überlassung des Diaferometers danken wir Herrn Prof. Dr. H. Braun, Medizinische Klinik der Universität Würzburg.

zu wandern und haben sich nach 3-4 Minuten auf den neuen Wert eingestellt. Dabei reagiert die CO_2 -Anzeige etwas schneller als die des Sauerstoffes. Abbildung 1 zeigt die Luftstromverteilung des Diaferometers.



Die Düsen sind eingezeichnet.

T = Kopf der Thermometersonde
im Respirationszylinder

M = Manometer

P = Pumpe

H = Hahn

Kalkröhrchen

Trocknungsröhrchen

Kondensationsröhrchen

Meßblock (die beiden Kammern
links für CO_2 , rechts für O_2)

Abbildung 1

Luftstromverteilung des Diaferometers

Um vermeidbare Meßungenauigkeiten auszuschalten, werden am Diaferometer vor Versuchsbeginn die Luftdichtigkeit geprüft, der Meßblock getrocknet, die Düsen gereinigt. Die Nullpunkt Konstanz der Galvanometer wird auch zwischendurch öfters kontrolliert. Das Diaferometer steht vor direkter Sonnenbestrahlung geschützt in fast thermostantem Raum. Die Wheatstoneschen Brücken sind während der ganzen Dauer einer Versuchsserie laufend unter Strom.

2. Berechnung

Aus der Differenz der Galvanometerausschläge wird unter Benutzung der temperaturabhängigen Eichkonstanten die prozentuale Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Konzentrationsänderung berechnet. Bei Berücksichtigung des pro Minute angesaugten Volumens erhält man die absoluten Werte der gesuchten Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Volumina. Diese werden dann mit Hilfe eines Korrekturfaktors μ auf Normalbedingungen reduziert. Das Berechnungsschema sieht folgendermaßen aus:

$$\text{a) } \Delta O_2 = a \cdot k / O_2 \quad \text{b) } \Delta CO_2 = (b \cdot k / CO_2) - (0,1 \cdot \Delta O_2)$$

$$\text{c) } RQ = \frac{CO_2}{O_2}$$

$$\text{d) } \text{ml } O_2 / \text{Min} / m^2 = \frac{0,81 \cdot \Delta O_2 \cdot \mu \cdot 10^5}{12,54 \cdot g^{0,6}}$$

$$\text{ml } CO_2 / \text{Min} / m^2 = \frac{0,81 \cdot \Delta CO_2 \cdot \mu \cdot 10^5}{12,54 \cdot g^{0,6}}$$

wobei:

- a = mm Galvanometerausschlag für Sauerstoff,
- b = mm Galvanometerausschlag für Kohlendioxyd,
- k/O₂ = temperaturabhängige Konstante für Sauerstoff,
- k/CO₂ = temperaturabhängige Konstante für Kohlendioxyd,
- ΔO_2 = prozentuale Veränderung der Sauerstoffkonzentration,
- ΔCO_2 = prozentuale Veränderung der Kohlendioxydkonzentration.

Zur Umrechnung der ml O₂/Min/m² auf Kcal/24h/m² benutzen wir einen Faktor K (= Kcal/24h pro 1 Liter Sauerstoffverbrauch in der Minute) aus einem Nomogramm.

Für die Bestimmung der Körperoberfläche aus dem Körpergewicht legen

wir die Formel von M. O. LEE (33) zugrunde:

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \frac{12,54 \cdot g^{0,6}}{10000}$$

Diese Formel soll nach LEE etwas genauer sein als die Formel von MEEH (34). M. KLEIBER (35) empfiehlt im Streit um den richtigen Bezugspunkt des Gasstoffwechsels: Körpergewicht (kg) ^{$\frac{3}{4}$} . An anderer Stelle (36) teilt M. KLEIBER dem Bezug per Tier, per Einheit Körpergewicht und per Einheit Körperoberfläche je nach Versuchsanordnung eine Berechtigung zu, der letzteren Möglichkeit besonders bei Untersuchung der physikalischen Temperaturregulation. E. LANDELIUS et al. (21) und R. NICOLAYSEN (23) beziehen ihre Werte auf die Körperoberfläche nach der Formel von MEEH (34), deren Anwendung jedoch keinen wesentlichen Unterschied gegenüber der Formel von LEE (33) ergibt. Die LEE-Formel benutzen wir auch bei der Umrechnung von H. SEELs Sauerstoffwerten pro Ratte (19) auf ml/Min/m² (Tab. 1, Seite 3).

Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse wird nach folgenden Formeln (38) vorgenommen:

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n - 1}} \quad s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\frac{(\sum x_{i/1}^2 - \frac{(\sum x_{i/1})^2}{n_1}) + (\sum x_{i/2}^2 - \frac{(\sum x_{i/2})^2}{n_2})}{n_1 + n_2 - 2}} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}$$

Die Werte für p werden den GEIGY-Tabellen (37) entlehnt.

3. Respirationszylinder

Während der Gasstoffwechselbestimmungen sitzen die Ratten in einem zylinderförmigen, durchsichtigen Kunststoffbehälter, Maße: 12 cm lang, 5 cm Durchmesser. Dieser läßt auf einer Seite der Zimmerluft relativ begrenzt Zutritt, auf der anderen Seite ist er durch einen Gummischlauch mit dem Diaferometer verbunden. Die Ratten können die Öffnung dieses Respirationszylinders (= RZ) zum Schlauch bzw. Diaferometer hin nicht verstopfen, weil dort ein breites Drahtnetz angebracht ist. Bei den Gasstoffwechselmessungen beobachten wir die Ratten durch die Wände des RZ. Soweit sichtbar, werden Bewegungen und Ruheperioden auf dem Protokoll vermerkt.

C. GRUNDUMSATZ

In der Literatur sind die Kriterien für den Grund- oder Ruhenüchternumsatz bisher auf verschiedene Weise ausgelegt worden. F.G. BENEDICT (46)(47) verlangt folgende Versuchsbedingungen für einen Grundumsatz:

- a) Messung in der Post-Absorptionsphase,
- b) Messung in thermoneutraler Umgebung (28-30°C für Ratten),
- c) Messung in Ruhe.

Wir übernehmen diese Anweisungen in folgender Weise:

Zu Punkt a):

Die Ratten fasten vor den Gasstoffwechselbestimmungen in Versuch 1 17-24 Stunden, im Narkoseversuch 2 12-19 Stunden und zwar in Käfigen, durch deren Boden die Exkremente herabfallen. Die Tiere können also nicht davon fressen. Dreißig Minuten vor Versuchsbeginn kommen die betreffenden Ratten in den Respirationszylinder, damit sie sich an die Umgebung gewöhnen. Bis zum Meßbeginn nimmt ihre Motilität zuse-

hends ab.

Zu Punkt b):

Die Temperatur im Respirationszylinder beträgt im Versuch 1 $28,8 + 0,5^{\circ}\text{C}$.

Zu Punkt c):

Gerade im Tierversuch ist es bei relativ kurzzeitigen Messungen außerordentlich schwierig, die tatsächlichen Ruheumsätze zu erkennen. Selbst wenn die Ratten im Versuch 1 ohne sichtbare Bewegung liegen, zeigen die Galvanometer z. T. einen inkonstanten Gasstoffwechsel an. Von den Gasstoffwechselbestimmungen werden nun lediglich solche Messungen ausgewertet, in welchen die Ratten mindestens fünf Minuten völlig ruhig liegen, und die Galvanometer nur geringgradig schwanken. Die niedrigsten der so erhaltenen 1-Minuten-Meßwerte sehen wir unter diesen Bedingungen als Ruheumsätze an. Dabei ist zu beachten, daß selbst diese als Ruhewerte deklarierten Punkte noch kleine Arbeitsumsätze durch augenscheinlich nicht erkennbare Aktivitäten enthalten können ^{x)}.

Um auch Einblick in den Verlauf des Gasstoffwechsels zu bekommen, berechnen wir für Versuch 1 Mittelwertkurven über zehn Minuten nach dem Vorgehen von H. FRIEBEL et al. (41). Von jeder Ratte wird diejenige zehn-Minuten-Periode ihrer Gasstoffwechselbestimmung genommen, an deren Ende (= 10. Minute) der niedrigste Umsatz dieses Tieres liegt. Der Umsatz der 10. Minute ist also in diesem Verlauf bei jeder Ratte übereinstimmend der als Grundumsatz betrachtete Meßwert.

x) Das Niveau des Gasstoffwechsels in Narkose (Versuch 2), welches in dieser Arbeit, wie unten noch zu berichten ist, ca. 20 % niedriger liegt als der Grundumsatz in Versuch 1, deutet vielleicht an, daß in den sogenannten Ruheumsätzen des Versuchs 1 noch Arbeitsumsätze enthalten sind. Voraussetzung zur Klärung der Sache wäre ein genaues Wissen vom Wirkungsmechanismus des Narkotikums im Stoffwechsel.

A. HEUSNER (44) findet bei Ratten einen Tag-Nacht-Rhythmus von Motilität und Rektaltemperatur. Zwischen 9.00 und 16.00 Uhr haben diese beiden Größen ein niedrigeres Niveau als zwischen 19.00 und 4.00 Uhr. Das rechtfertigt die Empfehlung von K. HORST et al. (45), den Grundumsatz bei Ratten zwischen 10.00 und 16.00 Uhr zu messen. In der vorliegenden Arbeit wird in Versuch 1 der Gasstoffwechsel zwischen 10.00 und 20.00 Uhr gemessen, in Versuch 2 zwischen 10.00 und 17.00 Uhr. Die Vergleichbarkeit unserer Meßwerte wird dadurch erhalten, daß rachitische und nicht rachitische Ratten zu denselben Zeiten in den Versuch kommen.

Da T. C. SHERWOOD (56) über einen Einfluß der Jahreszeiten auf den Grundumsatz von Ratten berichtet, sei angemerkt, daß unsere Versuche in den Monaten März-Mai stattfinden.

D. TEMPERATUREN

Die Temperaturen in Respirationszylinder und Darm der Ratten werden mit einem "Thermovit-Sekundenthermometer" ^{x)} gemessen. Es arbeitet nach dem Thermistor-Prinzip. Die Ablesung ist auf 0,2°C genau. Der Sondenkopf ist im Respirationszylinder so befestigt, daß er von der Innenwand des RZ und dem Tierfell einigen Abstand hat, und zwar über dem Hals der Ratten.

Die Darmtemperaturen werden bei Versuch 1 vor dem Einsetzen in den RZ und nach dem Herausnehmen aus dem RZ gemessen. Ein Verweilen der Sonde während der Gasstoffwechselbestimmung ruft eine zu große Unruhe der Tiere hervor. In den Versuchen mit Narkose wird die Darmtemperatur jede Minute während der Gasstoffwechselbestimmung abgelesen. Die dünne Sonde liegt jeweils 3,5 cm im Darm der Ratten. Kurze Zeit nach Einführen der Sonde ist, soweit überhaupt,

^{x)} Hersteller: Atmos, Lenzkirch.

den narkotisierten Tieren keinerlei Beunruhigung mehr anzumerken.

Die vor allem in Versuch 2 nötige Erwärmung der Luft im Respirationszylinder übernehmen ein oder zwei 60 W Glühlampen. H. FRIEBEL et al. (41) wenden ein ähnliches Verfahren an. Andere Autoren benutzen Licht, um bei Grundumsatz-Untersuchungen die Motilität der Ratten (Nacht-tiere) herabzusetzen (42)(43). Nach R. G. A. LOTZ (48) verändert jedoch sichtbares Licht den Grundumsatz von Mäusen nicht.

E. NARKOSE

Im Versuch 2 injizieren wir den Ratten i. p. eine Stunde vor Meßbeginn 0,34 ml/100 g Körpergewicht einer Lösung von 2 g Glukochloralose in 100 ml zehnprozentigem, wäßrigen Äthylurethan (= 0,068 g/kg Chloralose und 0,34 g/kg Urethan). Urethan und Chloralose sind als Narkotika gewählt, weil sie bei guter und gleichmäßiger Wirkung auf Ratten den Stoffwechsel weniger verändern sollen als etwa Barbiturate (39)(40).

Bei der Narkotisierung zeigen einzelne Tiere zunächst schwache Exzitation. Nach ca. 25 Minuten halten alle Ratten Seitenlage ein, atmen regelmäßig und antworten nur schwach auf stärkere Reize. Ein Unterschied der narkotisierenden Wirkung zwischen rachitischen Ratten und den Kontrollen ist nicht ersichtlich.

Während der Bestimmung des Umsatzes in Narkose wird die Temperatur im Respirationszylinder in den Grenzen von $31 \pm 1^{\circ}\text{C}$ so variiert, daß die Rektaltemperatur aller Ratten konstant auf $35,5 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ bleibt. Dies erscheint deshalb ratsam, weil durch die Narkotika die Temperaturregulationsvorgänge gestört werden und es bei einer Temperatur unter 30°C im Respirationszylinder zu einem fortlaufenden Absinken der Rektaltemperaturen bei den Ratten kommt.

III. ERGEBNISSE

A. VERSUCH 1

Nach sechs Wochen rachitogener Diät wird der Grundumsatz bestimmt. Das Alter der Ratten beträgt zu dieser Zeit neun Wochen. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse des Versuches. Es ist ersichtlich, daß in Sauerstoffverbrauch (bzw. Energieumsatz), Kohlendioxydabgabe und respiratorischem Quotienten keine statistisch signifikante Differenz zwischen den rachitischen Ratten und nicht rachitischen Kontrollen besteht. Demnach ist der Grundumsatz rachitischer Ratten nicht erniedrigt.

	rachitische Gruppe	Kontrollgruppe
n	10	10
Gewicht (g)	61,2	58,8
ml O ₂ /Min/m ²	115,1	120,8
s	15,55	9,23
$s_{\bar{x}}$	4,92	2,92
p	0,40-0,30	
Kcal/24h/m ²	782,8	820,8
s	97,70	60,17
$s_{\bar{x}}$	30,90	19,03
p	0,40-0,30	
ml CO ₂ /Min/m ²	86,4	89,8
s	8,80	7,07
$s_{\bar{x}}$	2,78	2,24
p	0,40-0,30	
RQ	0,76	0,75

Tabelle 5

Gasstoffwechsel von rachitischen und nicht rachitischen Ratten unter Grundumsatzbedingungen

Abbildung 2 enthält Mittelwertkurven über zehn Minuten vom Gasstoffwechsel aus dem Versuch 1. Der doppelte mittlere Fehler des Mittelwertes ($2 s_{\bar{x}}$) ist eingetragen.

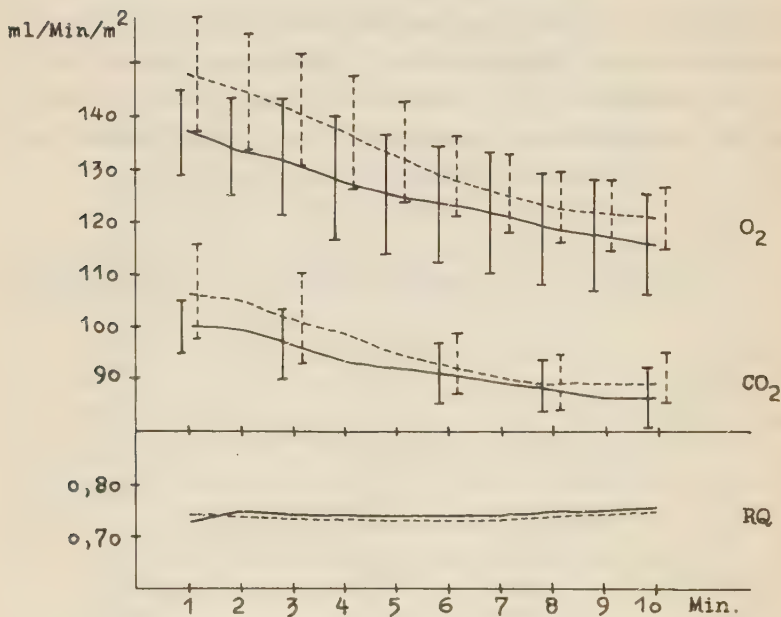


Abbildung 2

Gaswechsel-Mittelwerte (mit den dazugehörigen $2 s_{\bar{x}}$) aus Versuch 1. Verlauf in denjenigen 10 Minuten, an deren Ende (10. Minute) bei jeder Ratte der als Grundumsatz betrachtete Meßwert liegt.

— rachitisch nicht rachitisch

Daraus erhellt, daß außer dem einen als Grundumsatz deklarierten Meßwert auch neun andere Stoffumsätze, welche sich in etwa zeitlich

entsprechen, keine signifikante Differenz zwischen rachitischen Ratten und den Kontrollen aufweisen.

Die Darmtemperaturen während dieses ersten Versuches gibt die Tabelle 6 wieder. Da die Rektaltemperatur mit der Sauerstoffaufnahme in Beziehung stehen kann, sind auch die Grundumsätze bei einer angenommenen gemeinsamen Rektaltemperatur von 37°C berechnet (Tabelle 7). Nach A. M. HEMMINGSEN (50) setzen wir 6,5 % Erhöhung bzw. Erniedrigung des Sauerstoffverbrauches in ml/Min/m^2 pro 1°C höhere bzw. niedrigere Rektaltemperatur ^{x)}.

	a) bei Versuchs- beginn		b) bei Versuchs- ende	
Ratte No. R bzw. K	R	K	R	K
1	35,1	36,5	35,4	36,7
2	36,3	37,7	37,0	36,8
3	38,1	36,4	36,4	35,9
4	34,6	35,9	35,3	37,0
5	36,7	37,5	37,4	36,6
6	35,9	37,8	36,6	38,0
7	37,0	36,2	37,9	37,7
8	37,0	36,5	37,5	37,6
9	38,3	37,6	37,5	37,4
10	36,7	36,8	36,6	37,3
$\bar{x}$	36,6	36,9	36,8	37,1
s	0,4	0,2	0,3	0,2

Tabelle 6

Rektaltemperaturen vor und nach Versuch 1 in Grad C.
R = rachitische Ratten K = Kontroll-Ratten

^{x)} Bei Störung der Temperaturregelung durch Narkotika und entsprechend niedriger Umgebungstemperatur bilden Abnahme vom O_2 -Verbrauch und Rektaltemperatur möglicherweise eine Funktion. H. PRECHT et al. (51) räumen einer einfachen mathematischen Formel für diesen Fall keine allgemeine Gültigkeit ein. J. C. ANDREWS, L. R. ORKIN (52) halten dagegen die lineare Beziehung pro 1°C Änderung der Rektaltemperatur 6 % Änderung des O_2 -Verbrauches in gewissen Grenzen für praktisch brauchbar.

	rachitische Gruppe	Kontrollgruppe
n	10	10
ml O ₂ /Min/m ²	116,3	119,7
s	12,25	6,53
$s_{\bar{x}}$	3,87	2,06
p	0,40-0,50	

Tabelle 7

Sauerstoffverbrauch (Grundumsatz) der Tabelle 5, entsprechend der Rektaltemperatur bei Versuchsende auf eine gemeinsame Rektaltemperatur von 37°C bezogen.

Die geringe, nicht signifikante Differenz der Grundumsatz-Mittelwerte zwischen rachitischen Ratten und den Kontrollen nimmt noch etwas ab durch diese Umrechnung. Die Standardabweichungen werden kleiner. Eine Signifikanz ist noch unwahrscheinlicher gemacht.

Abbildung 3 zeigt den Gewichtsverlauf der Ratten, welche im Versuch 1 eingesetzt sind. Bei kleinerem Ausgangsgewicht nimmt die Kontroll-

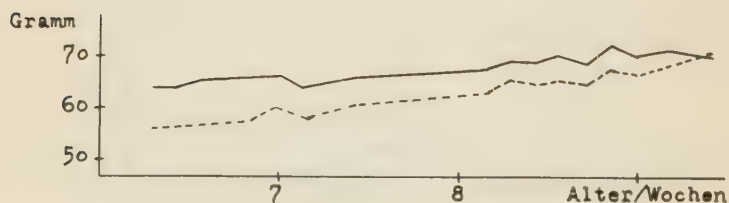


Abbildung 3

Gewichts-Mittelwerte der Ratten aus Versuch 1. Verlauf über etwa drei Wochen.

———— rachitisch nicht rachitisch

gruppe schließlich mehr zu. Das Ergebnis des Röntgentestes auf den Rachitisgrad unmittelbar nach Versuchsende beinhaltet Tabelle 8.

Ratte No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
rachitisch	0	1	0	0	0	0	-	0	0	0	0,1
nicht rachitisch	10	9	10	10	9	9	9	8	9	9	9,3

Tabelle 8

Rachitisgrad im Röntgentest nach H. BEKEMEIER (30) bei Versuchsende für die Ratten des Versuches 1

B. VERSUCH 2

Der Gasstoffwechsel in Chloralose-Urethan-Narkose wird zweimal an Tieren aus demselben Kollektiv bestimmt. Bei der ersten Messung dieses Versuches (= Versuch 2a) sind die Ratten nach drei Wochen rachitogener Diät sechs Wochen alt. Tabelle 9 enthält die Ergebnisse dieses Versuches (s. S. 24).

Während der Narkose unterscheiden sich also Sauerstoffverbrauch (bzw. Energieumsatz), Kohlendioxydabgabe und respiratorischer Quotient der rachitischen Tiergruppe nicht signifikant von den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe. Die Größe der Standardabweichungen von Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Meßwerten ist vielleicht auch durch die Art der Applikation (i. p.) des Narkotikums beeinflusst. Jedenfalls finden M. KLEIBER et al. (53) bei intraperitonealer Narkose größere Standardabweichungen als bei subcutaner Narkose.

Die leichte Steigerung des respiratorischen Quotienten in den Narkoseversuchen gegenüber der Grundumsatzbestimmung im Versuch 1 läßt sich zwanglos mit den Angaben aus H. RAHN et al. (54) über das

	rachitische Gruppe	Kontrollgruppe
n	10	10
Gewicht (g)	49,2	47,7
ml O ₂ /Min/m ²	93,4	96,0
s	9,68	8,98
$\bar{s}_x$	3,06	2,84
p	0,50-0,60	
Kcal/24h/m ²	640,2	656,6
s	60,76	56,91
$\bar{s}_x$	19,22	18,00
p	0,50-0,60	
ml CO ₂ /Min/m ²	71,6	72,8
s	4,95	5,08
$\bar{s}_x$	1,57	1,61
p	0,50-0,60	
RQ	0,77	0,76

Tabelle 9

Gasstoffwechsel von rachitischen und nicht rachitischen Ratten während Chloralose-Urethan-Narkose
(Versuch 2a)

Verhalten des RQ während Narkose vereinbaren. Diesen Autoren zufolge sinkt der RQ zu Beginn einer Narkose unter den Wachwert, steigt später über den Wachwert hinaus an und kehrt schließlich auf das Niveau des Wachwertes zurück.

Die Rektaltemperatur beträgt im Versuch 2 bei allen Ratten, wie oben erwähnt, $35,5 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Die Umrechnung des Sauerstoffverbrauches der Ratten in Narkose (Versuch 2a, Tabelle 9) auf eine allen Tieren gemein-

same, gleiche Rektaltemperatur von 37°C nach dem auf Seite 21 angegebenen Verfahren ergibt folgende Werte: rachitische Gruppe 104, 0 ml $\text{O}_2/\text{Min}/\text{m}^2$, nicht rachitische Kontrollgruppe 106, 0 ml $\text{O}_2/\text{Min}/\text{m}^2$. Ein Vergleich dieser Sauerstoffwerte mit den auf 37°C Rektaltemperatur bezogenen Grundumsätzen aus Versuch 1 (Tabelle 7, Seite 22) spricht dafür, daß der hier gefundene Narkoseumsatz auch bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Rektaltemperaturen niedriger ist als der hier gefundene Grundumsatz. Die Mehrzahl der Autoren berichtet über eine Abnahme des Gasstoffwechsels während Narkose (58) (63). Urethan und Chloralose in ausreichender Dosis senken bei Ratten Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur (59). A. HEUSNER (44) gibt als normale Rektaltemperatur für Ratten 36, 8-38, 5°C an, tagsüber Minima, nachts Maxima. Demnach wäre die Rektaltemperatur während des Versuches 2 wohl als erniedrigt anzusprechen. Ob auch der Grundumsatz tatsächlich in unserem Versuch 2 durch die Narkotika reduziert ist, kann hier nicht entschieden werden. Manche Autoren, z. B. H. L'ALLEMAND et al. (55), behaupten, der wahre Grundumsatz werde erst in Narkose erfaßbar. Für Grundumsatzbestimmungen an Ratten werden geringe Dosen Urethan empfohlen (60) (61) (62).

Nach dem ersten Teil des Versuches 2 nehmen die rachitischen Ratten an Gewicht fast nur noch ab, wie Abbildung 4 zeigt. Von 12 rachitischen Ratten zu Versuchsbeginn gehen bis zur zweiten Gasstoffwechselbestimmung in Narkose (= Versuch 2b) sieben (= 58%) ein. Mit fünf der übriggebliebenen rachitischen Tiere und fünf dazu im Gewicht passenden Ratten der Kontrollgruppe (von 14 Ratten zu Versuchsbeginn lediglich ein Tier eingegangen) wird nun der Narkoseumsatz im Versuch 2b bestimmt. Die Ratten sind jetzt 8 Wochen alt und fressen seit 5 Wochen rachitogene Diät. Die Ergebnisse von Versuch 2b gibt Tabelle 10 wieder.

	rachitische Gruppe	Kontrollgruppe
n	5	5
Gewicht (g)	54,2	54,6
ml O ₂ /Min/m ²	87,9	95,6
s	11,10	9,33
$s_{\bar{x}}$	4,96	4,17
p	0,20-0,30	
Kcal/24h/m ²	604,8	659,2
s	66,97	58,14
$s_{\bar{x}}$	29,95	26,00
p	0,20-0,30	
ml CO ₂ /Min/m ²	68,5	75,5
s	4,92	4,10
$s_{\bar{x}}$	2,20	1,83
p	0,05-0,025	
RQ	0,79	0,79

Tabelle 10

Gasstoffwechsel von rachitischen und nicht rachitischen Ratten während Chloralose-Urethan-Narkose, zweite Bestimmung zu einem späteren Zeitpunkt (Versuch 2b)

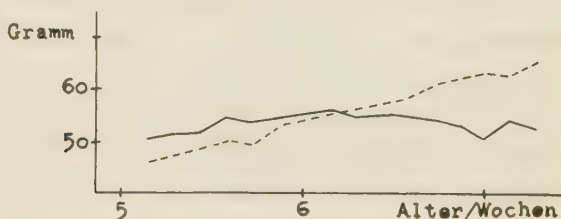


Abbildung 4

Gewichts-Mittelwerte der Ratten aus Versuch 2. Verlauf über etwa zwei Wochen

———— rachitisch

..... nicht rachitisch

Wie beim ersten Teil dieses Versuches unterscheiden sich Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxydabgabe und respiratorische Quotienten der rachitischen Ratten nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Meßwerte der Kontrollgruppen in Versuch 2b und 2a zeigen gute Übereinstimmung. Der Sauerstoffverbrauch der rachitischen Tiere liegt beim Versuch 2b knapp 6 % unter dem der rachitischen Ratten beim Versuch 2a.

Mit dem Ergebnis des Versuches 2b läßt sich vor Augen führen, daß die rachitischen Ratten selbst in schlechtem Allgemeinzustand ihren Energieumsatz während Narkose nicht wesentlich reduzieren. Das Befinden der rachitischen Gruppe wird, abgesehen von der oben erwähnten Sterblichkeit, deutlich aus dem Gewichtsverlauf (Abbildung 4, Seite 26) und dem Gesamteiweiß im Serum dreier rachitischer Ratten. Es beträgt nämlich zu Versuchsende im Mittel 4,8 mg%. Dagegen haben 13 entsprechende Kontrollratten ein Gesamteiweiß im Serum von 6,1 mg%. Selbst bei einer weit vorgeschrittenen Rachitis ist also wohl nicht mit Änderungen im Gasstoffwechsel zu rechnen.

Tabelle 11 enthält die Resultate des Röntgentestes nach H. BEKEMEIER (30) für die im Versuch 2 eingesetzten Ratten.

Ratte No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
rachitisch	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1
nicht rachitisch	8	8	9	9	7	7	7	9	8	8	8,0

Tabelle 11

Rachitisgrad im Röntgentest nach H. BEKEMEIER (30) bei Versuchsende für die Ratten des Versuches 2

IV. DISKUSSION

A. GASSTOFFWECHSEL BEI EXPERIMENTELLER RACHITIS DER RATTE

1. Betrachtungen zur Methodik

Ein Vergleich der Ergebnisse von Arbeiten über den respiratorischen Gaswechsel rachitischer Ratten hat mögliche Schwierigkeiten und Unterschiede der Versuchsmethodik in Anschlag zu bringen.

a) Motilität

Wie auf Seite 16 erwähnt, ist eine Bestimmung des Grundumsatzes bei Ratten mit dem Problem verbunden, diese recht mobilen Tiere für längere Zeit tatsächlich im Ruhezustand zu halten. Der Meßmethodik ist es aufgegeben, die meist relativ kurzzeitig auftretenden Ruheumsätze isoliert von den zwischenzeitlichen Unruheperioden zu erfassen. Wahrscheinlich läßt sich dieses Ziel nur mehr oder weniger angenähert erreichen. Summarische Meßwerte des respiratorischen Gaswechsels einer halben oder ganzen Stunde werden weniger wahrscheinlich den Grundumsatz wiedergeben als etwa Meßwerte für eine Minute.

Wenn jedoch Arbeitsumsätze in den als Grundumsätzen deklarierten Meßwerten zweier Vergleichsgruppen enthalten sind, fragt sich, ob die Aktivität und Motilität der zwei Gruppen gleich groß ist. Z. B. könnte ein angeblicher Grundumsatz-Unterschied zweier Vergleichsgruppen dann auch auf Motilitätsdifferenzen beruhen.

Die Manifestation der Rachitis am Skelettsystem könnte nun dafür sprechen, daß die spontane Aktivität rachitischer Ratten geringer ist als von gesunden Ratten. Experimentelle Untersuchungen über diesen Punkt existieren u. W. nicht. R. NICOLAYSEN (23) sieht in der ersten 30-Minu-

ten-Periode bei den rachitischen Ratten eine ca. 10,5 % niedrigere Kohlendioxydabgabe. Dagegen ist die Kohlendioxydabgabe in der dritten 30-Minuten-Meßperiode für rachitische und gesunde Ratten gleich. R. NICOLAYSEN (23) meint, seine erste Meßperiode sage etwas über die Motilität der Ratten in ungewohnter Umgebung aus, während seine dritte Meßperiode die Kohlendioxydabgabe nach Adaptation und in Ruhe vermittele. Die Gasstoffwechseldifferenz der ersten Meßperiode ist allerdings nicht statistisch signifikant (Tabelle 3, Seite 6).

H. SEEL (19) und E. LANDELIUS et al. (21) finden Gasstoffwechseldifferenzen zwischen rachitischen und gesunden Ratten. Wenn rachitische Ratten eine geringere Aktivität und Motilität haben, können damit ihre Gasstoffwechseldifferenzen erklärt werden. Denn H. SEEL (19) ermittelt den Gasstoffwechsel einer Stunde, E. LANDELIUS et al. (21) bestimmen den Sauerstoffverbrauch einmal für eine halbe Stunde. Allerdings sind ihre Differenzen statistisch signifikant (Tabelle 1, 2, Seite 3, 4), im Unterschied zu R. NICOLAYSENs (23) erster Meßperiode, während der die Aktivität der Tiere ausdrücklich eine Rolle spielen soll. Zweifelloso kann Aktivität den Energieumsatz stark erhöhen.

Gleichwohl möchten wir außer der Motilität noch einige andere Punkte der Methodik heranziehen, welche zusätzlich zum eben gesagten die Ergebnisse von H. SEEL (19) und E. LANDELIUS et al. (21) verständlich machen und zwar ohne daß ihre rachitischen Ratten einen erniedrigten Grundumsatz haben müssen.

b) Temperaturen

H. SEEL (19) gibt nicht an, bei welcher Temperatur der Gasstoffwechsel der Ratten bestimmt ist. E. LANDELIUS et al. (21) arbeiten bei 23°C , R. NICOLAYSEN (23) bei 20°C , wir aus den angeführten Gründen bei $28,8 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Tabelle 12 enthält Angaben verschiedener Autoren über die Abhängigkeit des Gasstoffwechsels bei Ratten von Umgebungstemperaturen.

Umgebungs- temperatur °C	Ratten ^{x)}	Steigerung des Energieumsat- zes über den GU in %	Autoren
20	J	37	K. HORST et al. (45)
23	E	30	L. P. HERRINGTON ^{xx)} (81)
23	E	42	R. W. SWIFT (82)
15	E	57	"
20	E	35	D. BARGETON et al. (83)
15	E	73	"
15	E kälteadaptiert	45	"
20	E	31	A. C. HSIEH (84)

Tabelle 12

Steigerung des Energieumsatzes bei Ratten über den Grundumsatz in Umgebungstemperaturen unterhalb der thermoneutralen Zone. Angaben verschiedener Autoren aus der Literatur zusammengestellt.

Allein wegen der unterschiedlichen Meßtemperaturen sind demzufolge die absoluten Werte des Gasstoffwechsels aus H. SEEL (19), E. LANDELIUS et al. (21), R. NICOLAYSEN (23) und unserer Arbeit nicht vergleichbar. Es sei nun erlaubt, auf einem Umweg zu prüfen, wie die Meßwerte der drei Arbeiten (19)(21)(23) den normalen Grundumsatzwerten von Ratten entsprechen (Tabelle 13, Seite 31). Die Grundumsatz-Normal-

^{x)} J = junge Ratten, E = erwachsene Ratten. Außer der einen Gruppe von D. BARGETON et al. (83) sind die Tiere aus den aufgeführten Arbeiten nicht an kältere Temperaturen adaptiert. H. SEEL (19) und E. LANDELIUS et al. (21) geben die Temperaturen der Rattenställe nicht an, daher lassen wir bei der Betrachtung ihrer Ergebnisse die thermische Adaptation außer acht. Wie ersichtlich können jedoch erhebliche Gasstoffwechselunterschiede aufgrund verschiedener Adaptation zustande kommen.

^{xx)} Nach der Formel berechnet, die der Autor angibt.

werte sind den Gewichten entsprechend M. KLEIBER et al. (36) entnommen. H. SEEL (19) und R. NICOLAYSEN (23) geben das Alter ihrer Ratten nicht an. Daher kann das Alter der Tiere hier nicht berücksichtigt werden. Ob der Bezug auf das Körpergewicht allein Sinn hat, mag dahingestellt sein. Gegenüber den Grundumsatz-Werten der vorliegenden Arbeit (Tabelle 5, Seite 19) müßten die Normal-Werte für den Grundumsatz eher noch niedriger sein als die nach M. KLEIBER et al. (36) angegebenen. Für die Tabelle 13 werden alle Gasstoffwechsel-Meßwerte der herangezogenen Autoren in $\text{Kcal}/24\text{h}/\text{m}^2$ ausgedrückt. Für R. NICOLAYSENs (23) Kohlendioxyd-Werte ist ein hypothetischer respiratorischer Quotient von 0,725 unterstellt.

Autoren	Ratten	g	gefundene Werte	errechnete Werte	Differenz in %
(19)	Rachitis	49,0	1178,4	802,2-923,1	31,9-21,7
	Kontroll.	47,1	1396,2	802,2-923,1	42,5-33,9
(21)	Rachitis	122,5	1250,4	1054,9-934,1	15,6-25,3
	Kontroll.	134,3	1467,0	1054,9-934,1	28,1-36,3
(23)	Rachitis	65,3	1/ 1428	923,1-956,0	35,4-33,1
			3/ 1227	923,1-956,0	24,8-22,1
	Kontroll.	70,3	1/ 1590	956,9-978,0	39,8-38,5
			3/ 1225	956,9-978,0	21,9-20,2

Tabelle 13

Gegenüberstellung der Energieumsätze in $\text{Kcal}/24\text{h}/\text{m}^2$ aus den Arbeiten von H. SEEL (19), E. LANDELIUS et al. (21) und R. NICOLAYSEN (23) (= gefundene Werte) mit Grundumsatz-Normalwerten aus M. KLEIBER et al. (36) (= errechnete Werte). Die Differenz gefundener Wert - errechneter Wert ist in Prozent des gefundenen Wertes angegeben. g = mittleres Gewicht in Gramm

Nach Tabelle 13 liegen die Gasstoffwechsel-Meßwerte von H. SEEL (19), E. LANDELIUS et al. (21) und R. NICOLAYSEN (23) erheblich über einem

normalen Grundumsatz ihrer Ratten. Tabelle 12 gibt für eine Umgebungstemperatur von 20-23°C (welche auch für H. SEEL (19) anzunehmen ist) eine Umsatzsteigerung über den Grundumsatz von 30-40 Prozent an. Nach Tabelle 13 sind die Umsatzsteigerungen der rachitischen Ratten über den errechneten normalen Grundumsatz zwischen 15,6 und 35,4 %, der gesunden Kontrollen zwischen 20,2 und 42,5 %. Bei aller Vorsicht hinsichtlich der Vergleichbarkeit derartiger Meßwerte mag folgendes behauptet sein: daß die Grundumsätze der rachitischen Ratten in den drei zitierten Arbeiten (19)(21)(23) erniedrigt sind, läßt sich anhand des Materials der Tabellen 12 und 13 nicht ableiten.

Nebenbei sei bemerkt, es könnte die Temperaturregulation rachitischer Ratten verändert, gleichzeitig aber der Grundumsatz der Tiere normal sein. Dafür sollen Anhaltspunkte herangezogen werden. Die Bedeutung der Skelettmuskulatur für die Temperaturregulation bei Umgebungstemperaturen unterhalb der thermoneutralen Zone ist bekannt. Andererseits scheint die Leistungsfähigkeit der Muskeln bei der Rachitis reduziert zu sein. Die rachitische Myopathie äußert sich in degenerativen Veränderungen der Muskelfasern (16), im Muskel rachitischer Tiere stellt man eine ATP- (9) und Aktomyosin-Verminderung (88) fest, die Leistungsfähigkeit der Muskeln rachitischer Hunde für mechanische Arbeit ist reduziert (75). F. M. BALDWIN et al. (24) berichten von rachitischen Küken etwas erniedrigte Körpertemperaturen in 18 Grad C-Umgebung. Auch die ATP-Verminderungen in anderen Organen (9)(11) wären hier zu nennen. Nach R. NICOLAYSEN (23), welcher bei 20°C Temperatur arbeitet, dürfte in gemäßigten Umgebungstemperaturen allerdings keine Veränderung der Temperaturregulation rachitischer Ratten zu erwarten sein. Genaue experimentelle Untersuchungen über diesen Punkt liegen u. W. nicht vor. Klarheit darüber wäre jedoch wünschenswert, wenn vom Ruhenüchtern-Gasstoffwechsel rachitischer Ratten unterhalb der thermoneutralen Zone auf den Grundumsatz dieser Ratten geschlossen werden soll. Hier liegt eine weitere Schwierigkeit, die

Ergebnisse dieser Arbeit mit denen aus H. SEEL (19), E. LANDELIUS et al. (21) und R. NICOLAYSEN (23) zu vergleichen.

c) Tiermaterial

Die in Betracht zu ziehenden Autoren benutzen verschiedenartiges Tiermaterial: H. SEEL (19) und E. LANDELIUS et al. (21) vergleichen den Gasstoffwechsel rachitischer Ratten auf rachitogener Diät mit dem normal ernährter Ratten. Wir vergleichen rachitische Ratten auf rachitogener Diät mit nicht rachitischen Ratten auf rachitogener Diät unter Vitamin D-Schutz. H. SEEL (19), E. LANDELIUS et al. (21) und R. NICOLAYSEN (23) untersuchen außerdem den Einfluß des Vitamin D auf den Gasstoffwechsel von zunächst rachitischen Ratten.

Soweit Unterschiede im Gasstoffwechsel rachitischer und nicht rachitischer Ratten gefunden werden, ist vorerst zu fragen, an welchem Zeitpunkt nach Beginn der Diätgabe ein solcher Unterschied manifest wird. Die Dauer der Rachitis könnte eine Rolle spielen. H. SEEL (19) und R. NICOLAYSEN (23) bestimmen den Gasstoffwechsel nach drei Wochen rachitogener Diät. E. LANDELIUS et al. (21) Gasstoffwechsel-Unterschied wird erst nach vier und mehr Wochen rachitogener Diät signifikant. In Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch von Haut rachitischer Ratten taucht ein Widerspruch zwischen zwei Arbeiten auf, der vielleicht von der unterschiedlichen Diätdauer herrührt (107)(108). Wir bestimmen den Gasstoffwechsel nach drei, fünf und sechs (Grundumsatz) Wochen rachitogener Diät. Damit dürfte klar sein, daß die Unterschiedlichkeit in den Ergebnissen der hier relevanten Arbeiten nicht einfach aufgrund verschiedener Zeitpunkte der Gasstoffwechselbestimmungen im Verlauf der Rachitis zustande kommt. Zum anderen bliebe zu diskutieren, ob die gefundenen Gasstoffwechsel-Verminderungen rachitischer Ratten von Faktoren abhängen können, die nicht spezifisch mit der Rachitis verbunden sein müssen.

Nach G. S. DODDS et al. (66) und anderen Autoren geht die experimentelle

Rachitis bei Ratten mit Minderwuchs einher. Man kann diesen Minderwuchs (wie auch die mögliche Motilitätsabnahme) der rachitischen Ratten als einen Kompensationsversuch betrachten, um die Rachitis abzuschwächen. Wie bekannt, nimmt die Rachitisgefährdung mit schnellerem Wachstum zu (74). Im Extremfall kommt es bei Inanition u. U. zur Spontanheilung einer Rachitis (75). Die Wirkung von Vitamin D auf das Wachstum scheint abhängig zu sein vom Kalzium- und Phosphat-Gehalt einer Diät. H. STEENBOCK et al. (67) finden bei einem Ca/P-Verhältnis 4,5 : 1 (also insofern etwa der McCollum-Diät No. 3143 ähnlich) im Futter unter zusätzlichen Vitamin D-Gaben geringere Gewichtszunahmen als ohne diese Vitamin D-Gaben. Bei anderen Ca/P-Verhältnissen in der Diät können zusätzliche Vitamin D-Gaben das Wachstum z. T. auch steigern. Vitamin D soll den Abstrom des Phosphat vom "metabolic pool" zum Knochen statt in die übrigen Gewebe begünstigen (68).

Die Gewichtszunahme gesunder, normal wachsender Ratten im Alter von 30-90 Tagen beträgt nach E. HAGEMANN et al. (65) 2,4-3,3 Gramm pro Tag. Ein Gewicht von 100 Gramm soll in der 6. - 7. Lebenswoche erreicht sein. Trotz der zweifellos großen Variationsbreite im Wachstum verschiedener Rattenstämme versuchen wir einen Vergleich mit der Wachstumsgeschwindigkeit unserer Ratten. Und zwar mit den Fragen: 1. zeigen die rachitischen Tiere der vorliegenden Arbeit den üblichen Minderwuchs? und 2. wie verhält sich das Wachstum der nicht rachitischen Ratten dieser Arbeit?

In der Beobachtungszeit liegen die Gewichtszunahmen der Ratten in Versuch 1 bei 0,5 g/d (rachitische Gruppe), bzw. 0,6 g/d (nicht rachitische Gruppe), in Versuch 2 bei 0,8 g/d (rachitische Gruppe), bzw. 1,4 g/d (nicht rachitische Gruppe). Im Durchschnitt werden in der 7. Lebenswoche diese Gewichte erreicht: Versuch 1 65 g (rachitische Gruppe), bzw. 60 g (nicht rachitische Gruppe), Versuch 2 55 g (rachitische Gruppe), bzw. 60 g (nicht rachitische Gruppe). Die Gewichtskurven der rachitischen und nicht rachitischen Tiere schneiden sich

bei Versuch 1 (Abb. 3, Seite 22) in der 10. Lebenswoche, entsprechend der 7. Diätwoche, bei Versuch 2 (Abb. 4, Seite 26) in der 7. Lebenswoche, entsprechend der 4. Diätwoche. Man kann anhand der Abbildungen 3 und 4 die Hypothese aufstellen, daß Vitamin D das Wachstum unserer Kontrollen zunächst etwas hemmte im Vergleich zu den rachitischen Ratten. Wie bekannt (65), sistiert das Gewicht der rachitischen Ratten im späteren Verlauf der Rachitis. Währenddessen nehmen die durch Vitamin D geschützten Kontrollen weiter an Gewicht zu und übertreffen schließlich das Gewicht der rachitischen Ratten.

Gegenüber gesunden Ratten auf "Normalkost" ist demnach wohl das Wachstum der in unserer Arbeit verwendeten rachitischen und auch der nicht rachitischen Ratten reduziert. Insofern können unsere Kontrollen nicht einfach als normal bezeichnet werden. Als Ursache des Minderwuchses kommt die rachitogene Mangeldiät in Frage. Bei Vitamin-Mangeldiäten soll für den Minderwuchs in erster Linie eine verringerte Nahrungsaufnahme ("Appetitverlust") verantwortlich sein, dann auch eine Abnahme der "Wachstumswerte" ($\propto \frac{\text{Futtermenge in g}}{1 \text{ g Gewichtszunahme}}$) (69). Geringere Nahrungsaufnahme rachitischer Ratten beobachten mehrere Autoren (70)(71). A. R. HALL et al. (43) berichten von einer Abnahme der "Wachstumswerte" auf rachitogener Steenbock-Black-Diät mit zusätzlichen Vitamin D-Gaben. Wenngleich nach A. T. SHOHL (72) der Phosphatmangel wesentlich ein wachstumsbegrenzender Faktor bei rachitogener Diät ist, stellt er nicht die einzige Ursache für die Veränderung der Wachstumsverhältnisse dar. Das zeigen T. F. ZUCKER et al. (73) an Steenbock-Black-Diät mit ausreichendem Phosphatzusatz. Bei Vitamin D-Gaben während rachitogener Diät und Verhütung der Rachitis scheint auch ein mäßiger Phosphatmangel zu bestehen, falls das Phosphat im Serum dafür ein Anhaltspunkt ist (Tabelle 14).

Autoren	Diät	Phosphat/mg%	
BENJAMIN et al. nach H. PEITSARA (75)	normal rachit.	10, 3 4, 1	Grenzen 9, 4-12, 2 Grenzen 3, 2-5, 8
H. STEENBOCK et al. (67)	normal	9, 0	
B. FLASCHENTRÄGER, E. LEHNARTZ (76)	normal	von 11, 5-7, 5	sinkt der Spiegel bis zum 120. Le- benstag
E. HAGEMANN et al. (65)	normal rachit.	7, 0-8, 5 2, 8	
G. WILHELM (9)	rachit. rachit./Vit. D	2, 1 6, 3	
A. GARBE (11)	rachit. rachit./Vit. D	1, 8 4, 8	s = 1, 68 s = 1, 29
diese Arbeit	rachit. rachit./Vit. D	3, 7 5, 8	s = 1, 48 (n=25) s = 1, 74 (n=34) p < 0, 001

Tabelle 14

Phosphat im Serum von Ratten bei verschiedenen Diäten. Zusammenstellung aus Angaben in der Literatur

Im Zusammenhang mit einem Minderwuchs kann nun der Grundumsatz erniedrigt sein. Nach K. LANG, O. F. RANKE (80) ist eine Grundumsatz-Erniedrigung bei Mangelerkrankung Ausdruck eines Sparhaus-haltes. F. H. QUIMBY et al. (78) berichten von reduzierten Grundumsät-zen junger Ratten auf quantitativer Mangelerkrankung. Sie bestätigen K. HORST et al. (79), welche außerdem den Grundumsatz von Ratten, die pro Tag 2 Gramm zunehmen, niedriger finden als den Grundumsatz von Ratten, die pro Tag 4 Gramm zunehmen (bei Berechnung des GU in Kcal/24h/m²). Bei Ratten auf normaler Kost ist nach H. H. KIBLER

et al. (49) der Grundumsatz um so größer, je schneller die Tiere wachsen. Da also allein wegen eines unspezifischen Minderwuchses der Grundumsatz erniedrigt sein könnte, hat man bei entsprechenden Grundumsatzbestimmungen an wachsenden Tieren u. U. mit verschiedenen Ergebnissen zu rechnen je nach der Versuchsanordnung (69). Übertreffen die Kontrollen an Gewicht und Wachstumsgeschwindigkeit die Mangeltiere erheblich, so kann der Grundumsatz der Mangeltiere erniedrigt erscheinen. Halten sich Kontrollen und Mangeltiere in Gewicht und Wachstum auf einem Niveau, so kann der Grundumsatz beider Gruppen gleich sein.

Nach dem bisher Vorgetragenen ist zu vermuten, daß die Grundumsätze der rachitischen Ratten und der Kontrollen in der vorliegenden Arbeit gegenüber normalwüchsigen, gesunden Ratten recht niedrig liegen. Sicherlich kann der normale Grundumsatz schon bei derselben Ratte erheblich schwanken, wie A. HEUSNER et al. (77) zeigen. Entsprechend groß ist die normale Variationsbreite des normalen Grundumsatzes anzusetzen. Mit den gebotenen Vorbehalten vergleichen wir in den folgenden Tabellen 15 und 16 die Grundumsätze dieser Arbeit mit Grundumsätzen von normalwüchsigen, gesunden Ratten aus der Literatur.

Autoren	Grundumsatz in Kcal/24h/m ²
M. KLEIBER et al. (36)	967, 1
H. H. KIBLER et al. (49)	994, 5-889, 5
K. HÖRST et al. (45)	837
J. E. DAVIES et al. (57)	1007 (dozing), 832 (sleeping)
vorliegende Arbeit	782, 8 (rachitische Ratten) 820, 8 (Kontrollen)

Tabelle 15

Grundumsätze junger Ratten gleichen Alters. Angaben zusammengestellt aus der Literatur. Alter: 57-61 Tage

Autoren	Grundumsatz in Kcal/24h/m ²
M. KLEIBER et al. (36)	923,1 - 956,0
H. H. KIBLER et al. (49)	964,0 - 996,5
vorliegende Arbeit	782,8 (rachitische Ratten)
	820,8 (Kontrollen)

Tabelle 16

Grundumsätze junger Ratten gleichen Gewichtes. Angaben zusammengestellt aus der Literatur. Gewichte: 58-62 Gramm

Wie erwartet liegen sämtliche Grundumsätze der Ratten unserer Arbeit recht niedrig.

Nun zu den Arbeiten, die eine Gasstoffwechselerniedrigung rachitischer Ratten finden. Wie verhält es sich da mit dem Wachstum der Tiere?

H. SEEL (19) erwähnt allgemein ein starkes Zurückbleiben der Gewichte seiner rachitischen Ratten gegenüber zwei Kontrolltieren auf der Normalkost. Z. B. wiegt nach 60 Tagen rachitogener Diät eine rachitische Ratte 61 Gramm, eine Kontrollratte dagegen 115 Gramm. Bei E. LANDELIUS et al. (21) werden Wachstumsunterschiede der Tiere an folgendem deutlich: von der 2. - 7. Diätwoche nimmt ein gesundes Kontrolltier im Mittel 102 Gramm zu, eine rachitische Ratte nur 58 Gramm. Die tägliche durchschnittliche Gewichtszunahme beträgt in dieser Zeit bei den Kontrollen 2,5 Gramm, bei den rachitischen Ratten 1,4 Gramm. In den beiden Arbeiten zeigen wahrscheinlich die rachitischen Ratten den zu erwartenden Minderwuchs. Die Kontrollen dagegen sind wahrscheinlich als normalwüchsig anzusehen. Insofern H. SEEL (19) und E. LANDELIUS et al. (21) den Gasstoffwechsel von rachitischen Ratten mit demjenigen normalwüchsiger Ratten vergleichen, können vielleicht ihre rachitischen Tiere einen niedrigen Energieumsatz haben. Und zwar nicht einfach wegen der Rachitis, sondern auch

wegen der unterschiedlichen Wachstumsverhältnisse ihrer Vergleichskollektive. Der Minderwuchs bei Rachitis ist nicht notwendig mit der Rachitis verbunden. Das zeigt die Ernährungsmethodik unserer Kontrollen, welche minderwüchsig sind ohne rachitisch zu sein.

2. Vitamin D und Gasstoffwechsel

Ob Vitamin D den Grundumsatz von zunächst rachitischen Ratten verändern kann, ist in der vorliegenden Arbeit experimentell nicht untersucht. H. SEEL (19) gibt zwei rachitischen Ratten 0,1 mg/d Vigantol subcutan und stellt wie E. LANDELIUS et al. (21) (vier I. E. Vitamin D pro Tag per os) eine Steigerung des Gasstoffwechsels fest während die Rachitis heilt. R. NICOLAYSEN (23) sieht nach einmaliger Gabe von 50 I. E. per os Vitamin D keine Veränderung der Kohlendioxidaufgabe.

Zur Kritik an den Ergebnissen von H. SEEL (19) und E. LANDELIUS et al. (21) ist anzuführen, was oben im Blick auf die Methodik der Gasstoffwechselbestimmung gesagt ist, besonders die Aktivität und Motilität der gesunden Tiere kann auch hier die entscheidende Rolle spielen. Außerdem zeigt ein Vergleich der Wachstumsgeschwindigkeiten zwischen H. SEEL (19) und E. LANDELIUS et al. (21) einerseits und R. NICOLAYSEN (23) andererseits einen deutlichen Unterschied. Insofern eine rachitogene Diät u. a. auch zur Reduzierung der Fressmengen führt, könnte man F. H. QUIMBY et al. (78) zitieren, die den Sauerstoffverbrauch junger Ratten erhöht finden, wenn die Tiere nach einer Zeit der quantitativen Mangelernährung ausreichende Kost erhalten. Zu der Injektionsmethode von H. SEEL (19) ist anzumerken, daß nach A. B. CAIRNIE et al. (64) einem Trauma bei Ratten eine Erhöhung des Gasstoffwechsels folgen kann, welcher erst nach neun Tagen z. B. bei der Versuchsanordnung der Autoren auf die Norm sank. Einige Autoren berichten von Steigerungen des Grundumsatzes über

die Norm nach größeren Dosen Vitamin D bei gesunden, nicht rachitischen Tieren und auch Menschen (91-96). Demnach wäre denkbar, daß der Grundumsatz während der Heilung einer Rachitis mit Vitamin D über die Norm ansteigt, ohne deshalb während der Rachitis, vor der Vitamin D-Gabe, unter dem normalen Niveau zu liegen. Es stellt sich die Frage, ob die rachitisheilende Wirkung des Vitamin D von einer möglicherweise bestehenden gasstoffwechselsteigernden Wirkung getrennt werden könnte, etwa hinsichtlich der notwendigen Dosen. Nach R. NICOLAYSEN (23) kann eine geringe Menge Vitamin D eine Rachitis bei Ratten heilen ohne die Kohlendioxydabgabe zu beeinflussen.

3. Nebenschilddrüse und Gasstoffwechsel

Bei der Vitamin D-Mangel-Rachitis scheint ein sekundärer Hyperparathyreoidismus zu bestehen (97). Gibt es Anhaltspunkte für einen direkten Eingriff des Parathormons in den Gasstoffwechsel? Aus der Literatur ist zu entnehmen, daß hohe Dosen Parathormon den Grundumsatz ebensowenig verändern (98) wie Parathyreoidektomie (43)(104). Daher braucht auch von dieser Seite aus keine Veränderung des Grundumsatzes bei der Rachitis angenommen werden. Wie zu erwarten, hält sich das Kalzium im Serum unserer rachitischen Ratten im Normbereich, der nach H. BEKEMEIER et al. (31) bei 8, 9 mg% liegt.

4. Ausblick

Die widersprüchlichen Ergebnisse der Literatur über den Gasstoffwechsel rachitischer Ratten lassen sich, wie erwähnt, nur mit entsprechenden Vorbehalten vergleichen. Wir glauben andererseits jedoch, die vorliegende Arbeit macht deutlich, daß nicht mit Unterschieden in der Größe des Grundumsatzes bei rachitischen und nicht rachitischen Ratten allein wegen der Rachitis zu rechnen ist. Soweit in der Literatur eine Gasstoffwechselerniedrigung rachitischer Ratten gefunden wird,

kann diese auch auf die nicht ausreichende Standardisierung der Bedingung "Ruhe" während der Bestimmung und vielleicht auch auf unspezifische Wachstumsunterschiede zurückgeführt werden.

R. NICOLAYSENS (23) Resultate unterstützen diese These, obwohl seine Versuchsanordnung etwas anders angelegt ist als bei uns. Seine Gasstoffwechselbestimmungen in Pernokton-Narkose, wie auch die vorliegenden in Chloralose-Urethan-Narkose sind weitere Beweismittel. Histologische Veränderungen der Schilddrüse 1. bei Rachitis, die als Aktivitätsabnahme zu deuten sind (85), und 2. bei gesundem Organismus unter größeren Vitamin D-Gaben, die als Aktivitätszunahme zu deuten sind (86) erlauben offensichtlich nicht den einfachen Schluß auf einen erniedrigten Grundumsatz bei Rachitis. Nach D. HÖVELS, D. REISS (87) ist eine direkte Beziehung Vitamin D - Schilddrüse bisher nicht sicher erwiesen.

Allerdings sind wir uns bewußt, daß die eigenen experimentellen Untersuchungen zahlenmäßig noch ausgebaut, und die Gasstoffwechselmessungen eventuell über größere Zeitabschnitte fortlaufend durchgeführt werden sollten. Dabei müßte auch beim Vergleich der Meßwerte die wahrscheinliche Tagesrhythmik des Gasstoffwechsels der Ratten genauer einkalkuliert werden. Der Einfluß von Vitamin D auf den Gasstoffwechsel rachitischer Ratten und die Wachstumsverhältnisse bei rachitogener Diät mit bzw. ohne zusätzliches Vitamin D, sowie während der Heilung einer Rachitis mit Vitamin D, wären genauer abzuklären. Die Untersuchung der Leistungsfähigkeit der Temperaturregulation rachitischer Ratten in Kälte ist eine weitere Aufgabe.

B. BEZUG AUF DIE VITAMIN D-MANGEL-RACHITIS DES MENSCHEN

Unseres Wissens liegen in der Literatur nur Berichte über den Einfluß von Vitamin D auf den Sauerstoffverbrauch rachitischer Kinder vor. Wie auf Seite 39 erwähnt, haben wir keine diesbezüglichen Untersuchungen gemacht. Einer Übertragung der Ergebnisse dieser Arbeit auf die Vitamin D-Mangel-Rachitis beim Menschen stehen die Verschiedenheiten zwischen ihr und der experimentellen Ratten-Rachitis entgegen.

D. LARINI et al. (89), A. NITSCHKE et al. (25) und E. GHETTI (90) berichten Grundumsatz-Steigerungen rachitiskranker Kinder nach Heilung der Rachitis mit Vitamin D. Die Unsicherheit eines normalen Grundumsatzes bei Kindern, besonders etwa während Dystrophie, der Mangel an gleichbleibenden, standardisierten Bedingungen erschweren die Beurteilung, ob die angebliche Grundumsatz-Erhöhung eine Verminderung des Grundumsatzes unter den normalen Wert während der Rachitis beinhaltet. Größere Dosen Vitamin D scheinen, wie auf Seite 39f. referiert, den Gasstoffwechsel auf übernormales Niveau heben zu können.

A. NITSCHKE et al. (25) geben den Kindern vor den Grundumsatzbestimmungen etwas Adalin oder Somnifen. Vielleicht wirken die geringen Dosen der Hypnotika bei den Kindern stärker, wenn sie rachitisch sind. In einem Nebenversuch sehen wir bei rachitischen Ratten, die kleine Mengen Urethan (0,8 g/kg) bekommen, eine stärkere Beruhigung und Tendenz zu niedrigerem Sauerstoffverbrauch als bei den entsprechenden Kontrollen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Mit einem Diaferometer nach NOYONS werden bei jungen Wistar-Ratten auf McCollum-Diät No. 3143, teils unter Vitamin D-Schutz, in zwei Versuchsreihen nach drei, fünf und sechs Wochen Diät die Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxydabgabe und der respiratorische Quotient bestimmt: a. bei Grundumsatzbedingungen, b. bei Chloralose-Urethan-Narkose.
2. Ohne Narkotikum ergibt sich unter Grundumsatzbedingungen keine statistisch signifikante Differenz der Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Mittelwerte, welche bei der rachitischen Tiergruppe etwas niedriger liegen als bei den nicht rachitischen Kontrollen.
3. Bei Narkose in Chloralose-Urethan ist ebenfalls keine Gasstoffwechsel-Differenz zwischen rachitischen und nicht rachitischen Ratten zu beobachten.
4. Die Mittelwerte der respiratorischen Quotienten von rachitischen Ratten und den Kontrollen unterscheiden sich in keinem Versuch.
5. Es wird der beträchtliche Minderwuchs der Ratten auf McCollum-Diät mit oder ohne zusätzliche Vitamin D-Gaben gegenüber Ratten auf normaler, ausreichender Laboratoriumskost herausgestellt.
6. Die eigenen Ergebnisse werden im Blick auf betreffende Literaturangaben diskutiert. Die Unterschiede der jeweils verglichenen Größen werden hervorgehoben. Autoren, die bei rachitischen Ratten einen erniedrigten Energieumsatz finden, verdanken diesen Befund wahrscheinlich nicht einem durch die Rachitis erniedrigten Grundumsatz. Wenn der Ruhenüchternumsatz ihrer rachitischen Ratten überhaupt reduziert war, dann kann das auch Ausdruck relativ geringerer Aktivität bzw. Motilität und eines unspezifischen Minderwuchses ihrer rachitischen Ratten auf eine Mangeldiät hin sein.

VI. LITERATUR

- (1) P. IVERSEN-LENSTRUP: 1. Norsk Paediatr. -Kongr. (1919)
J. HOWLAND, B. KRAMER: Amer. J. Dis. Child. 22, 105 (1921)
- (2) P. GYÖRGY: Z. Kinderheilk. 41, 700 (1926)
- (3) A. NIEMANN: Jb. Kinderheilk. 85, 210 (1917)
- (4) M. LANDSBERGER: Z. Kinderheilk. 39, 597 (1925)
- (5) R. KLASMER: Amer. J. Dis. Child. 67, 348 (1944)
- (6) H. DOOSE, J. SCHMIDT: Z. ges. exper. Med. 133, 423 (1960)
134, 73 (1960)
- (7) H. E. HARRISON, Yale J. Biol. Med. 24, 273
H. C. HARRISON: (1952)
- (8) S. RAPOPORT, J. Biol. Chem. 126, 749
G. M. GUEST: (1939)
- (9) G. WILHELM: Z. Kinderheilk. 84, 623 (1960)
- (10) E. FREUDENBERG, Z. Kinderheilk. 41, 466
A. WELCKER: (1926)
J. BROCK, A. WELCKER: Z. Kinderheilk. 43, 193 (1927)
- (11) A. GARBE: Diss., München (1963)
- (12) J. STRÖDER, A. GARBE: Z. physiol. Chem. 333, 127 (1963)
- (13) C. E. RÄIHÄ, Acta paediatr. (Uppsala) 43, Suppl. 100,
O. FORSANDER: 541 (1954)
- (14) P. CHAUCHARD: C. R. Soc. Biol. 136, 702 (1942)
- (15) H. ZELLWEGER, Handbch. Inn. Med., Bd. VI, 2
W. A. ADOLPH: (1954)
- (16) W. ALWENS: Handbch. Inn. Med., Bd. IV, 1 (1956)
- (17) E. D. ZABLUDOVSKAJA: Pediatrija 40, 37 (1961)
zit. nach: Zb. Kinderheilk. 83, 267 (1962)
- (18) W. GRAB: Monsschrift Kinderheilk. 101, 163 (1953)

- (19) H. SEEL: Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 140, 194
(1929)
- (20) H. SEEL: Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 133, 129
(1928)
- (21) E. LANDELIUS,
G. LJUNGQUIST: Scand. Arch. Physiol. 68, 252
(1934)
- (22) G. F. GÖTHLIN: Scand. Arch. Physiol. 80, 133 (1938)
- (23) R. NICOLAYSEN: Scand. Arch. Physiol. 82, 79 (1939)
- (24) F. M. BALDWIN,
V. E. NELSON,
C. H. McDONALD: Amer. J. Physiol. 85, 482 (1928)
- (25) A. NITSCHKE,
M. SCHNEIDER: Z. Kinderheilk. 54, 1
(1933)
- (26) P. GYÖRGY: Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 36, 752 (1929)
- (27) E. FREUDENBERG: Handbch. Kinderheilk. Bd. I. (1931)
- (28) E. FUHRY: Diss., Köln (1939)
- (29) E. V. McCOLLUM,
N. SIMMONDS,
P. G. SHIPLEY, E. A. PARK: Bull. Johns Hopkins Hosp. 33, 31 (1922)
- (30) H. BEKEMEIER: Acta biol. med. germ. 4, 283 (1960)
- (31) H. BEKEMEIER,
E. HANNING: Z. ges. exper. Med. 132, 27
(1959)
- (32) E. H. KOLB: Diss., Würzburg (in Vorbereitung)
- (33) M. O. LEE: Amer. J. Physiol. 89, 24 (1929)
- (34) A. V. HILL, A. M. HILL: J. Physiol. (London) 46, 81 (1913)
- (35) M. KLEIBER: Physiol. Reviews 27, 511 (1947)
- (36) M. KLEIBER, A. H. SMITH,
T. N. CHERNIKOFF: Amer. J. Physiol. 186, 9
(1956)
- (37) J. R. GEIGY A. G.: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl.
(1960)

- (57) J.E.DAVIS, Amer. J. Physiol. 109, 683
A.B.HASTINGS: (1934)
- (58) J.ADRIANI: The Chemistry and Physics of Anesthesia,
Springfield (1962)
- (59) A.HEFTER (Begr.): Handbch. exper. Pharmakol., Bd.II, Erg. -
Werk, Berlin (1936)
- (60) SZ.DONHOFFER,
GY.SZEGVARI, Acta Physiologica 11, 37, Budapest (1957)
I.VARGA-NAGY, I.JARAI,
A.HAUG-LASLO:
- (61) SZ.DONHOFFER,
GY.MESTYAN, Acta Physiologica 4, 63, Budapest (1953)
E.OBRINCSAK-PAP,
T.PAP, I.TOTH:
- (62) O. THIBAUT: Rev.Franc.Etudes Clin.et Biol. 4, 290 (1959)
- (63) R. THAUER: Pflügers Archiv Physiol. 246, 372 (1943)
- (64) A.B.CAIRNIE,
R.M.CAMPBELL,
J.D.PULLAR, Brit.J.Exper.Pathol. 38, 504 (1957)
D.P.CUTHBERTSON:
- (65) E. HAGEMANN, Ratte und Maus, Berlin (1960)
G. SCHMIDT:
- (66) G.S.DODDS, Amer. J. Pathol. 19, 169 (1943)
H.C.CAMERON:
- (67) H.STEENBOCK, J. Nutrition 57, 449 (1955)
D.C.HERTING:
- (68) J.W. CRAMER, Arch.Biochem.Biophys. 63, 9
H.STEENBOCK: (1956)
- (69) M. KLEIBER: Nutrition Abstracts and Reviews 15, 207 (1945)
- (70) H.G.DAY, J. Biol. Chem. 130, 269
E.V.McCOLLUM: (1939)
- (71) R.H.FOLLIS, H.G.DAY, J. Nutrition 20, 181 (1940)
E.V.McCOLLUM:

- (72) A. T. SHOHL: in The Vitamins, Symposium, Amer. Med.Ass., pp.459 ff., Chicago (1939)
- (73) T. F. ZUCKER, J. Nutrition 22, 139
L. HALL, M. YOUNG: (1941)
- (74) A. PRADER: in Calciumstoffwechselstörungen bei Menschen und Tieren. Kolloquium, Berlin (1959)
- (75) H. PEITSARA: Acta Paediatr. 31, Suppl. III, 1, Uppsala (1944)
- (76) B. FLASCHENTRÄGER, Physiologische Chemie, Bd. II, c, p. 146,
E. LEHNARTZ (Hrsgb.): Berlin, Göttingen, Heidelberg (1959)
- (77) A. HEUSNER, C. R. Soc. Biol. 113, 627
M. VERGNES: (1961)
- (78) F. H. QUIMBY, Amer. J. Physiol. 154, 188 (1948)
N. E. PHILLIPS,
I. U. WHITE:
- (79) K. HORST, L. B. MENDEL, J. Nutrition 8, 139 (1934)
F. G. BENEDICT:
- (80) K. LANG, O. F. RANKE: Stoffwechsel und Ernährung, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1950)
- (81) L. P. HERRINGTON: Amer. J. Physiol. 129, 123 (1940)
- (82) R. W. SWIFT: J. Nutrition 28, 359 (1944)
- (83) D. BARGETON, M. EON, J. Physiologie 46, 845, Paris (1954)
C. KRUMM-HELLER,
C. LIBERMANN, J. MASSON:
- (84) A. C. HSIEH: J. Physiol. 169, 851, London (1963)
- (85) A. NITSCHKE: Klin. Wochenschrift: 46, 134 (1933)
- (86) H. HANDOVSKY, Arch. Int. Pharmac. Ther. 56, 376
N. GOORMAGHTIGH: (1937)
- (87) O. HÖVELS, D. REISS: Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. N. F. 11, 206 (1959)
- (88) J. STRÖDER, Klin. Wochenschrift 43, 1201
E. ARENSMEYER: (1965)

- (89) D. LARINI, A. STANCATI: Atti 13. Congr. pediatr. ital. 206 (1930)
- (90) E. GHETTI: Clin. Pediatr. 24, 472 (1942)
- (91) F. THÖNES: Jahrb. Kinderheilk. 129, 671 (1932)
- (92) A. NITSCHKE,
M. SCHNEIDER: Z. Kinderheilk. 52, 671 (1932)
- (93) C. I. REED: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 32, 274
(1934/35)
- (94) C. I. REED, E. A. THACKER, J. Nutrition 6, 355 (1933)
L. M. DILMAN, J. W. WELCH:
- (95) R. PACHIOLI: Clin. Pediatr. 30, 3 (1948)
- (96) R. CUPPINI, W. BARONI: Endocrin. Scienza Constituz. 19, 189 (1948)
- (97) G. FANCONI,
A. WALLGREEN: Lehrbuch der Pädiatrie, pp. 154 ff.,
7. Aufl. (1963)
- (98) J. E. STECK,
D. S. MILLER, C. I. REED: Amer. J. Physiol. 110, 1 (1934)
- (99) S. B. CHANDLER,
A. D. PICKETT: Endocrinology 29, 161 (1941)
- (100) A. K. PRESNELL: J. Biol. Chem. 121, 5 (1937)
- (101) K. KLUNGSÖYR, A. PIHL: Acta Physiol. Scand. 29, 377 (1953)

Herrn Professor Dr. med. J. Ströder danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas, für
die Möglichkeit, an seiner Klinik experimentell
arbeiten zu können und die Anfertigung des Referates.

Für Unterstützung und Anregungen danke ich
Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. Lotz,
Herrn Professor Dr. med. D. Henschler und
Herrn Dr. rer. nat. A. Garbe.

LEBENS LAUF

Am 13.12.1936 wurde ich als Sohn des Weinhändlers Franz Biermann und seiner Frau Gertrud, geborene von Dreyse, in Bielefeld geboren. Die Volksschule und das Gymnasium besuchte ich am selben Orte. 1955 war ich zwischendurch ein Jahr Maurerlehrling, um vielleicht Architekt zu werden. Abitur 1958.

Das Studium begann ich 1958 an der Universität München und wechselte nach drei Semestern Philosophie zur Medizin. Physikum 1962. 1963 heiratete ich und setzte seitdem das Studium in Würzburg fort. Mit den Vorbereitungen zu dieser Dissertation begann ich 1964. Staatsexamen 1965. Die Zeit als Medizinalassistent verbrachte ich bisher an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg und dem Städtischen Krankenhaus Schwabmünchen. Zur Zeit arbeite ich am Städtischen Krankenhaus Passau.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine anderen Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

G. Biermann

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr.10
Tel. 54143